

UNIVERSITE DE LYON
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE — N° 199

Travail du Laboratoire de Chimie Organique et Toxicologie
et Laboratoire d'Hygiène

Contribution à l'étude
du pouvoir antiseptique et infertilisant
du benzène
et de quelques-uns de ses dérivés halogénés

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON
SECTION DE PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 30 Mai 1934

PAR

Yvonne DUMAS

Née à St-Pourcain-sur-Sioule (Allier), le 31 Janvier 1909.



IMPRIMERIE DE TRÉVOUX
G. PATISSIER

—
1934

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

**du pouvoir antiseptique et infertilisant
du benzène**

et de quelques-uns de ses dérivés halogénés

UNIVERSITE DE LYON
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE — N° 199

Travail du Laboratoire de Chimie Organique et Toxicologie
et Laboratoire d'Hygiène

Contribution à l'étude
du pouvoir antiseptique et infertilisant
du benzène
et de quelques-uns de ses dérivés halogénés

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON
SECTION DE PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 30 Mai 1934

PAR

Yvonne DUMAS

Née à St-Pourcain-sur-Sioule (Allier), le 31 Janvier 1909.



IMPRIMERIE DE TRÉVOUX
G. PATISSIER

1934

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire ...	M. L. HUGOUNENQ
Doyen	M. J. LEPINE
Assesseur	M. A. MOREL.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ROQUE, LANNOIS, HUGOUNENQ, ROCHET, BARRAL, ROLLET, DOYON

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. PIC
Cliniques chirurgicales	PAVIOT
Clinique obstétricale et Accouchements	IXIER
Clinique ophtalmologique	BERARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	VORON
Clinique neurologique et psychiatrique	BONNET
Clinique des maladies des enfants	NICOLAS
Clinique des maladies des femmes	LEPINE (J.)
Clinique d'oto-rhino laryngologie	MOURIQUAND
Clinique des maladies des voies urinaires	VILLARD
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie	COLLET
Clinique et prophylaxie de la tuberculose	GAYET
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	NOVE-JOSSERAND
Chimie biologique et médicale	COURMONT
Chimie organique et Toxicologie	CLUZET
Matière médicale et Botanique	FLORENCE
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	MOREL
Anatomie	MANCEAU
Histologie	GUIART
Physiologie	LATARJET
Pathologie externe	POLICARD
Pathologie interne	HERMANN
Pathologie et Thérapeutique générales	LERICHE
Anatomie pathologique	FROMENT
Chirurgie opératoire	CADE
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie ..	FAVRE
Médecine légale	PATEL
Hygiène	ARLOING (F.)
Thérapeutique	ETIENNE MARTIN
Pharmacie et Pharmacologie	ROCHAIX
Hydrologie thérapeutique et climatologie	SAVY
	LEULIER
	PIERY

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Propédeutique de gynécologie	MM. CONDAMIN
Chargé d'un cours d'Anatomie médico-chirurgicale	THEVENOT (Léon)
Chargé d'un cours d'Embryologie	NOEL

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Chirurgie expérimentale	MM. TAVERNIER
Stomatologie	PONT

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
MAZEL	WERTHEIMER	EPARVIER	CREYSSSEL
DUMAS	GATE	GUILLEMINET	DE ROUGEMONT
DUFOURT	DECHAUME	MORENAS	PAUPERT-RAVAULT
DEVIC	BERNHEIM	REBATTU	PIGEAUD
GABRIELLE	POLLOSSON	REVOL	PONTHUS
MARTIN (Joseph)	CHAMBON	ENSELME	MALMEJAC
ROCHET (Ph.)	CIBERT	SEDALLIAN	

Examineurs de la Thèse :

M. ROCHAIX, *Président* ;

MM. MOREL, SÉDALLIAN, REVOL, *Assesseurs*.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.



A LA MÉMOIRE DE MA GRAND'MÈRE

A MON PÈRE — A MA MÈRE

A MON FRÈRE

MEIS ET AMICIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ROCHAIX

PROFESSEUR D'HYGIÈNE
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

A MES JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR MOREL

PROFESSEUR DE CHIMIE ORGANIQUE ET TOXICOLOGIE
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ REVOL

PHARMACIEN CHEF DE L'ASILE DE BRON

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ SEDALLIAN

CHEF DE SERVICE A L'INSTITUT BACTÉRIOLOGIQUE

AVANT-PROPOS

Nous profitons de la soutenance de cette thèse pour exprimer aux Maîtres de cette Faculté toute notre profonde gratitude.

Nos remerciements vont d'abord à Monsieur le Professeur Rochaix pour le Grand Honneur qu'il nous fit en acceptant la présidence de cette thèse. Qu'il trouve ici, l'expression de notre infinie reconnaissance, pour les judicieux conseils dont il nous a éclairée dans l'élaboration de ce travail

A Monsieur le Professeur Morel qui nous a indiqué le sujet de cette thèse, procuré les produits nécessaires aux expériences et fourni les renseignements bibliographiques, nous exprimons nos sentiments de respectueuse gratitude et reñdons hommage à sa haute compétence et à son dévouement.

Que Monsieur le Professeur Revol trouve ici un témoignage de reconnaissance pour l'accueil aimable qu'il nous a réservé.

Nous remercions vivement Monsieur le Professeur agrégé Sedaïlan, qui a accepté de juger notre travail.

Nous profitons de cette occasion pour remercier Monsieur le Docteur Couture de l'accueil cordial qu'il nous a toujours montré au laboratoire.

Merci à Monsieur Josserand qui, par son dévouement éclairé, nous a grandement aidée.

INTRODUCTION

Le travail que nous présentons n'est qu'une étape dans l'étude méthodique entreprise depuis longtemps par Messieurs les Professeurs Morel et Rochaix, sur les pouvoirs antiseptique et infertilisant des essences et de leurs constituants. Ils poursuivent un double but : déterminer ces pouvoirs pour le plus grand nombre de substances possibles et le mécanisme de leur action. (1)

Sous leur direction, notre travail a porté sur les pouvoirs infertilisant et antiseptique de corps purs, le carbure cyclique type, le benzène, et quelques-uns de ces dérivés halogénés : dérivés monochlorés, monobromés, monoïodés ; dérivés bihalogénés : le paradichlorobenzène, le métadichlorobenzène, l'orthodichlorobenzène, 3 isomères ; le paradibromobenzène et le paradiiodobenzène.

Leur action a été étudiée sur cinq microbes : le bacille d'Eberth, le colibacille, le proteus X 19, le proteus vulgaris et le staphylocoque doré.

CHAPITRE PREMIER

Historique ⁽²⁾

L'emploi d'antiseptiques, qui fut d'ailleurs longtemps empirique, remonte à la plus haute antiquité. Les anciens se servaient des plantes et des huiles essentielles qu'ils en retiraient, pour la désinfection des plaies et l'embaumement des morts ; c'est ce qui explique la parfaite conservation des momies Egyptiennes, après 4.000 ans. Ce sont ces huiles essentielles qui servirent d'antiseptiques, jusqu'à ce que la chimie vint en apporter, à son tour, de puissants et nombreux.

Les Grecs et les Romains utilisaient comme antiseptiques des parfums végétaux. Au Moyen-Age aussi, on vit alors les médecins et visiteurs de pestiférés porter des cagoules à long nez garnies d'essence. La notion d'antisepsie se compléta non seulement avec la chimie, mais aussi avec la découverte de microbes.

Il faut arriver à la seconde moitié du XIX^e siècle, pour que cette étude prenne un caractère vraiment

scientifique. Toute une série de savants : Smith, Petit, O'Nial, Gosselin, Bergeron font des recherches, mais, c'est à partir de 1875, avec Dorpat, Bucholtz, Jalan de la Croix et Davaine que les résultats deviennent intéressants, car les méthodes employées sont devenues scientifiques.

Vers 1881, Robert Koch étudie l'action de divers antiseptiques sur les bactéries et les spores charbonneuses. Il publie sa méthode de mesure des actions antimicrobiennes : c'est d'ailleurs celle que nous avons utilisée. Grâce à cette méthode, Koch donna une classification des antiseptiques, où il reconnaissait le pouvoir important du phénol. (3)

Miquel établit à son tour, un tableau d'antiseptiques : la benzine et le toluène entraveraient, légèrement, d'ailleurs, le développement du Bacille tuberculeux. C'est lui aussi qui rechercha le pouvoir infertilisant de différentes substances, et nota la plus petite quantité d'antiseptique nécessaire, pour empêcher la putréfaction d'un litre de bouillon de bœuf neutralisé et exposé à l'air.

Les travaux de Koch et Miquel portaient sur des substances chimiques et sur quelques essences ; Chamberland étudia d'autres essences et l'action de vapeurs. (4)

En 1883, Cadéac et Meunier déterminent le temps d'action nécessaire à une essence pour tuer un microbe.

Bouchard étudie le pouvoir infertilisant. (5)

Vers 1906, Bechold et Erlich (6) font des recherches sur la relation entre la constitution chimique des corps organiques et leur relation antiseptique.

Puis, suivit une série d'études sur les huiles essentielles, parmi lesquelles il faut noter, en 1910, les travaux de Martindale qui donne une classification des antiseptiques, d'après un coefficient comparatif : le produit type étant le phénol.

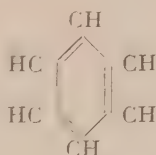
C'est en 1912 que M. Rochaix (7) met au point les principales lois régissant l'action des antiseptiques sur les microbes. Depuis 1919, MM. Morel et Rochaix étudient cette question méthodiquement : avec leurs élèves, ils continuent leurs recherches sur le pouvoir microbicide et infertilisant de toute une série d'essences et de corps chimiques.

CHAPITRE II

Le benzène et ses dérivés halogénés

I. Le benzène

Le benzène est le type des carbures cycliques. Il a pour formule C^6H^6 et pour formule développée :



C'est un liquide très mobile bouillant à $80^{\circ}4$, solidifiable en cristaux fusibles à $5^{\circ}4$, très léger de densité à 0° 0,899 et 0,879 à 20° , insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool absolu et dans l'éther. Le benzène est extrait des huiles légères de la distillation de la houille.

La distillation en extrait le benzol brut, d'où une rectification fractionnée en sépare le benzène et le toluène.

Il est utilisé comme matière première de nombreux explosifs, médicaments et matières colorantes.

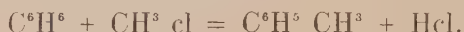
Il est employé aussi en raison de ses propriétés physiques comme dissolvant des graisses (chez les teinturiers), des résines, du soufre, de l'iode, du phosphore.

Par oxydation, il donne le phénol, corps beaucoup plus antiseptique que lui-même.

Ses dérivés halogénés engendrent les homologues du benzène par la réaction de Fittig et Tollens, en réagissant sur le sodium en présence d'un halogénure d'aryle ou d'alcoyle :



Par la réaction de Friedel et Crafts, il engendre ces mêmes corps. La réaction se passe en présence de chlorure d'aluminium anhydre :



Hydrogéné C^6H^6 donne un carbure hydroaromatique C^6H^{12} , le cyclohexane.

II. Dérivés halogénés du benzène

Le benzène, carbure triéthylénique cyclique, fixe à la lumière solaire 6 atomes de cl ou de Br en se transformant en hexachlorure ou hexabromure de C^6H^6 . Mais les atomes d'H du noyau benzénique sont très facilement substitués par Cl ou Br.

I°. Chlorobenzènes — Modes de formation.

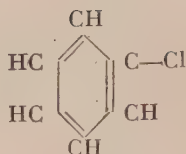
I° Le chlore libre réagit lentement sur le benzène. La réaction est facilitée par l'addition d'iode, de $MoCl^5$, Vcl^4 $Fecl^3$ ou $Alcl^3$. On peut employer également $Pbcl^4$, $2NH^4cl$ comme agent de chloruration.

II° Pcl^5 ne réagit que difficilement sur l'oxydrile phénolique. La substitution de OH par cl s'effectue plus facilement dans le cas des nitrophénols.

III° Une méthode très générale et régulière de préparation des halogénures d'aryles, donnant de bons résultats, (même pour les dérivés iodés) consiste dans la transformation des carbures en dérivés nitrés, puis aminés, puis diazoïques et dans le remplacement dans ces derniers du groupement $-N=N-$ par un halogène.

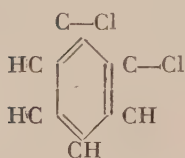
Le *monochlorobenzène* est un liquide, son point de fusion étant -45° , son point d'ébullition 132° . Sa densité à 0° est de 1,128.

Il a pour formule :

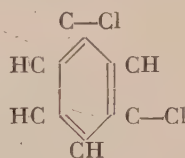


Les dichlorobenzènes $C^6H^4Cl^2$ qui ont leur chlore en ortho et en méta sont liquides. Le paradichlorobenzène est solide, son point de fusion étant 53° .

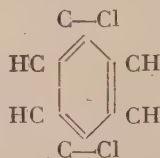
Leurs formules développées sont les suivantes :



O-dichlorobenzène



M-dichlorobenzène



P-dichlorobenzène

Tous ces corps possèdent une odeur faible qui n'est pas désagréable. Insolubles dans H^2O , ils se dissolvent dans les autres dissolvants et distillent sans décomposition. Les atomes d'halogènes, fixés sur le noyau benzénique, possèdent une propriété caractéristique : ils sont peu actifs et restent le plus souvent sans action sur les alcalis caustiques, NH^3 , KcN . La pipéridine réagit facilement sur les chloro, bromo, et iodobenzènes, en donnant naissance à la phénylpipéridine.

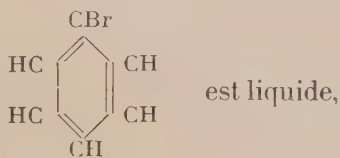
Les dérivés halogénés du benzène soumis à un chauffage prolongé avec la diméthylamine conduisent à la diméthylaniline. Les métaux tels que Mg , Na et Cu ,

réagissent sur les dérivés bromés et iodés des carbures en éliminant l'halogène : réaction de synthèse des carbures benzéniques homologues que nous avons vue à propos du benzène.

II. *Bromobenzènes.*

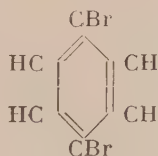
On les prépare par les mêmes méthodes que les dérivés chlorés.

Le monobromobenzène C^6H^5Br



son point de fusion étant -31° , son point d'ébullition 155° , sa densité 1,517 à 0° .

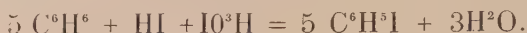
Nous avons étudié le paradibromobenzène ; c'est un solide blanc dont le point de fusion est 89° , et le point d'ébullition 219° . Il a pour formule :



La bromuration du benzène à chaud fournit surtout ce dérivé paradibromé, à côté d'une petite quantité de dérivé ortho.

III. Iodobenzènes.

On les obtient 1) en chauffant à 200° un mélange de C^6H^6 , d'iode et d'iodate. (KéKulé)

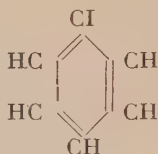


2) On peut également traiter le benzène par un mélange d'iodure de soufre I^2S^2 et d'acide nitrique qui agit sur ce dernier composé comme dissociant.

3) Le plus souvent les iodobenzènes s'obtiennent à partir des amines correspondantes par l'intermédiaire des dérivés diazoïques.

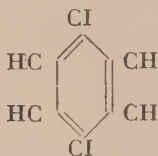
4) Le bromobenzène se transforme en iodobenzène sous l'action successive de Mg et de I.

Le monoïodobenzène qui a pour formule C^6H^5I .



est un liquide dont le point d'ébullition est 188°. Il rosit à la longue.

Le paradiodobenzène a la formule suivante :



C'est un solide cristallisé brun rouge. Il fond à 129° et a son point d'ébullition à 285°.

III. Nécessité d'avoir des corps strictement purs

Pour étudier le pouvoir antiseptique et le pouvoir infertilisant de ces produits, il est absolument nécessaire d'avoir des corps strictement purs.

En effet, l'impureté peut être un corps antiseptique lui-même, et, par suite, faire augmenter ou diminuer les résultats suivant qu'il est plus ou moins actif que le corps que l'on veut étudier.

Mais, même si cette impureté est un produit indifférent, sa présence peut faire varier le pouvoir antiseptique et infertilisant du corps ; il peut se faire des synergies et, par suite, fausser les résultats. C'est pourquoi nous avons pris des corps purs. Voici quelques indications sur la pureté de ces produits.

Le benzène qu'on obtient dans la distillation du benzol brut, est souvent souillé de thiophène, produit sulfuré qui bout à une température voisine et le rend impropre à certains usages. On peut l'en débarrasser par agitation avec de l'acide sulfurique. On rectifie encore une fois. C'est ce produit pur que nous avons utilisé.

Son point d'ébullition 80° à la pression ordinaire, sa cristallisation à 0° , l'absence complète de thiophène contrôlée par le résultat négatif de la réaction d'indophénine (avec acide sulfurique et isatine) sont ses critères de pureté.

Le monochlorobenzène est préparé par la méthode de Sandmeyer (10), par action du chlorure de cuivre sur le chlorure de phenyldiazonium. Celui-ci est obtenu à partir de l'aniline pure : puis il est rectifié à la colonne. Pour tous ces corps, cette distillation sera relativement facile, leurs points d'ébullition étant tous nettement définis.

L'O—dichlorobenzène, le M—dichlorobenzène préparés aussi par la méthode de Sandmeyer à partir de l'O—chloraniline et de la M—chloraniline sont purifiés par distillation dans l'appareil à colonnes.

Le P—dichlorobenzène préparé à partir de la P—phenylène diamine est purifié par cristallisation fractionnée.

Le bromobenzène préparé par la méthode de Sandmeyer (11) par action du sulfate de cuivre et du bromure de potassium sur le sulfate de phenyldiazonium, corps pur, est, lui aussi, rectifié à la colonne.

Le P—dibromobenzène préparé à partir de la P—bromaniline diazotée est purifié par cristallisation. Il fond, comme nous l'avons vu à 89°.

Le monoiodobenzène (12) préparé par action de l'iodure de potassium sur le chlorure de phenyldiazonium est, après avoir été entraîné dans un courant de vapeur d'eau, rectifié par distillation. Il doit être incolore.

Le P—diiodobenzène préparé à partir de la P—iodaniline pure, par action de l'acide iodhydrique sur le dérivé diazoïque de celle-ci, se purifie par cristallisation, elle fond en effet à 129°

CHAPITRE III

Pouvoir antiseptique

Définition : Le pouvoir antiseptique désigne ici « l'action annihilante » des substances sur des microbes déjà développés ; nous étudions ce pouvoir sur des microbes de résistance et de vitalité différentes. Ce pouvoir antiseptique sera étudié au moyen du corps pur et de ses vapeurs.

1. Action des vapeurs

Technique. La technique employée a été la méthode aux fils.

Nous commençons par préparer des tests microbiens, en immergeant des morceaux de ficelle stérilisée de 15 cm. environ 1/2 heure, dans les bouillons de culture des microbes que nous voulons étudier. Ce sont des

cultures de 24 heures, provenant de souches sur gélose.

Nous les plaçons ensuite dans des tubes stériles, 24 heures à l'étuve à 37°. Puis nous les suspendons dans d'autres tubes stériles, à 1 cm. au-dessus d'une petite quantité du liquide dont nous étudions le pouvoir antiseptique. Et nous les plaçons de nouveau à l'étuve à 37° pendant des temps soigneusement notés.

La chaleur de l'étuve favorise l'émission des vapeurs. Au bout de ces temps, on coupe un petit morceau des ficelles, en opérant aussi aseptiquement que possible, et on le fait tomber dans un tube contenant de l'eau peptonée stérile; après chaque sectionnement, on redescend la ficelle, de façon à ce qu'elle se trouve toujours à la même distance du liquide.

On met les tubes ainsi préparés à l'étuve, et au bout de 24 heures, on lit les résultats.

RÉSULTATS

Les résultats sont consignés dans les tableaux suivants :

Benzène.

	15'	30'	1 h	1½	2	4½	7	24
Eberth	+	+	±	—	—	—	—	—
Coli	+	+	+	+	+	+	+	+
Proteus X19	+	+	+	+	+	+	+	+
Proteus vulgaris	+	+	+	+	+	+	±	—
Staphylocoque	+	+	+	+	+	+	+	+

Monochlorobenzène.

	5'	10'	15'	30'	1 h	1½	2	4½	7	24
Eberth	+	+	+	±	—	—	—	—	—	—
Coli	+	+	+	+	+	+	+	+	±	—
Proteus X19	+	+	±	±	—	—	—	—	—	—
Proteus vulgaris	+	+	±	±	—	—	—	—	—	—
Staphylocoque	+	+	+	+	+	+	+	+	±	—

Monobromobenzène.

	15'	30'	1	1½	2	4½	7	24
Eberth	+	+	+	+	+	±	—	—
Coli	+	+	+	+	+	+	+	+
Proteus X19	+	+	+	+	+	±	±	—
Proteus vulgaris	+	+	+	±	—	—	—	—
Staphylocoque	+	+	+	+	+	+	±	±

Monoiodobenzène.

	15'	30'	1	1½	2	4½	7	24	48
Eberth	+	+	+	—	—	—	—	—	—
Coli	+	+	+	+	+	+	+	±	—
Proteus X19	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Proteus vulgaris	+	+	+	+	+	±	—	—	—
Staphylocoque	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Le signe + indique que la culture a poussé en 24 h.

Le signe ± qu'elle a poussé mais avec un retard.

Le signe — qu'elle n'a pas poussé.

Les temps indiqués sont les temps de contact des microbes avec les vapeurs.

Orthodichlorobenzène.

	15'	30'	1	1½	2	4½	7	24
Eberth	+	+	—	—	—	—	—	—
Coli	+	+	+	+	+	+	+	+
Proteus X19	+	+	+	+	+	—	—	—
Proteus vulgaris	+	+	+	+	±	—	—	—
Staphylocoque	+	+	+	+	+	+	+	±

Métadichlorobenzène.

	15'	½	1	1½	2	4½	7	24
Eberth	+	+	—	—	—	—	—	—
Coli	+	+	+	+	+	+	+	+
Proteus X19	+	+	+	+	+	±	—	—
Proteus vulgaris	+	+	+	+	+	—	—	—
Staphylocoque	+	+	+	+	+	+	+	+

Solution de *Paradichlorobenzène* dans C^6H^6 au 1/2.

	¼	½	1	1½	2	4½	7	24
Eberth	+	+	+	—	—	—	—	—
Coli	+	+	+	+	+	+	+	+
Proteus X19	+	+	+	+	+	+	—	—
Proteus vulgaris	+	+	+	+	+	±	—	—
Staphylocoque	+	+	+	+	+	+	+	+

Solution au 1/2 de *Paradibromobenzène* dans C^6H^6 .

	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}$	1	$1\frac{1}{2}$	2	$4\frac{1}{2}$	7	24
Eberth	+	+	—	—	—	—	—	—
Coli	+	+	+	+	+	+	+	±
Proteus X19	+	+	+	+	±	—	—	—
Proteus vulgaris	+	+	+	+	+	±	—	—
Staphylocoque	+	+	+	+	+	+	+	±

Solution au 1/5 de *Paradiiodobenzène* dans C^6H^6 .

	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}$	1	$1\frac{1}{2}$	2	$4\frac{1}{2}$	7	24
Eberth	+	+	—	—	—	—	—	—
Coli	+	+	+	+	+	+	+	+
Proteus X19	+	+	+	+	+	+	—	—
Proteus vulgaris	+	+	+	+	+	±	—	—
Staphylocoque	+	+	+	+	+	+	+	+

II. Action de contact

Technique. Nous avons utilisé également pour l'étude de l'action de contact la méthode aux fils.

Parmi les corps employés, certains étant liquides, nous n'avons pas eu à nous préoccuper d'un solvant. Pour les autres, c'est-à-dire pour le paradichlorobenzène, le paradibromobenzène, le paradiodobenzène, la benzine étant très peu antiseptique, et le meilleur solvant de ces corps, c'est elle qui nous a servi de solvant.

Ici encore, nous avons préparé nos tests microbiens : c'est-à-dire que nous avons immergé pendant 1/2 heure des petits morceaux de ficelle stérilisée de 6 à 7 mm. de longueur environ, dans des bouillons de culture des mêmes microbes que pour l'étude des vapeurs. Ces tests microbiens ont été desséchés 24 heures à l'étuve ; ceci est nécessaire car les substances employées étant insolubles dans l'eau, celle-ci pourrait empêcher le contact entre les microbes et l'antiseptique.

Puis nous les avons plongés dans un peu de liquide à étudier pendant des temps variables, mais soigneusement notés.

Au bout de ces temps, nous avons lavé ces tests dans de l'eau physiologique stérile afin d'enlever l'excès de substance antiseptique ; puis, dernière opération, nous les avons plongés dans de l'eau peptonée stérile. Et au bout de 24 heures d'étuve à 37°, nous avons examiné ces tubes.

Pour chaque expérience, nous avons des tests 16-moins ; ceux-ci ont toujours poussé en 24 heures.

RESULTATS

Les résultats sont consignés dans les tableaux suivants :

Benzène.

	15'	30'	1	1½	2	4½	7	24
Eberth	+	±	—	—	—	—	—	—
Coli	+	+	+	+	+	+	+	+
Proteus X19	+	+	+	+	+	+	+	+
Proteus vulgaris	+	+	+	—	—	—	—	—
Staphylocoque	+	+	+	+	+	+	+	+

Monochlorobenzène.

	15'	30'	1	1½	2	4½	7	24	48
Eberth	±	—	—	—	—	—	—	—	—
Coli	+	+	+	+	+	+	+	±	±
Proteus X19	+	+	+	±	—	—	—	—	—
Proteus vulgaris	+	+	+	+	—	—	—	—	—
Staphylocoque	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Monobromobenzène.

	15'	30'	1	1½	2	4½	7	24	48
Eberth	±	—	—	—	—	—	—	—	—
Coli	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Proteus X19	+	+	—	—	—	—	—	—	—
Proteus vulgaris	+	+	+	±	—	—	—	—	—
Staphylocoque	+	+	+	+	±	—	—	—	—

Monoiodobenzène.

	5'	10'	15'	30'	1	1½	2	4½	7	24	48
Eberth	+	±	±	—	—	—	—	—	—	—	—
Coli	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Proteus X19	+	±	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Proteus vulgaris	+	+	+	+	+	+	±	±	—	—	—
Staphylocoque	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—

Orthodichlorobenzène.

	5'	10'	15'	½	1	1½	2	4½	7	24
Eberth	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Coli	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Proteus X19	+	+	+	+	+	±	—	—	—	—
Proteus vulgaris	+	+	+	+	+	+	±	—	—	—
Staphylocoque	+	+	+	+	+	±	±	—	—	—

Métadichlorobenzène.

	5'	10'	15'	½	1	1½	2	4½	7	24
Eberth	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—
Coli	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—
Proteus X19	+	+	+	+	±	±	±	—	—	—
Proteus vulgaris	+	+	+	±	—	—	—	—	—	—
Staphylocoque	+	+	+	+	+	+	±	—	—	—

Solution au 1/2 de *Paradichlorobenzène* dans C^6H^6 .

	5'	10'	15'	$\frac{1}{2}$	1	1½	2	4½	7	24
Eberth	+	±	—	—	—	—	—	—	—	—
Coli	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—
Proteus X19	+	+	+	+	±	—	—	—	—	—
Proteus vulgaris	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—
Staphylocoque	+	+	+	+	+	+	+	±	—	—

Solution au 1/2 de *Paradibromobenzène* dans C^6H^6 .

	5'	10'	15'	$\frac{1}{2}$	1	1½	2	4½	7	24
Eberth	+	±	—	—	—	—	—	—	—	—
Coli	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—
Proteus X19	+	+	+	+	±	—	—	—	—	—
Proteus vulgaris	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—
Staphylocoque	+	+	+	+	+	+	+	+	±	—

Solution au 1/5 de *Paradiiodobenzène* dans C^6H^6 .

	5'	10'	15'	$\frac{1}{2}$	1	1½	2	4½	7	24
Eberth	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Coli	+	+	+	+	+	+	+	+	±	—
Proteus X19	+	+	+	±	—	—	—	—	—	—
Proteus vulgaris	+	+	+	±	—	—	—	—	—	—
Staphylocoque	+	+	+	+	+	+	±	—	—	—

CHAPITRE IV

Pouvoir infertilisant

Définition. Le pouvoir infertilisant ou action antigénétique d'un corps désigne le fait que celui-ci additionné à un milieu de culture entrave le développement, sur ce milieu, de microbes qui, sans lui, y pousseraient.

La dose infertilisante est la quantité minima de produit qui empêche le développement du microbe sur 1 litre de gélose.

Technique. Nous prenons des tubes contenant 10 cm³ de gélose que nous faisons fondre au Bain-marie, à température minima.

Nous allons faire le plus rapidement possible la suite de ces opérations, car nos corps sont plus ou moins volatils.

Monochlorobenzène.

Concentrat. % de la substance	Eberth			Coli			Staphylo.			Prot. XI9			Protéus vulg.		
	24	48	72	24	48	72	24	48	72	24	48	72	24	48	72
1,818	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
18,18	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
27,27	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
36,36	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
39,996	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
43,632	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
45,45	—	—	—	+	+	+	+	+	+	—	+	+	+	+	+
49,086				+	+	+	+	+	+	—	+	+	+	+	+
52,722				+	+	+	+	+	+	—	—	—	+	+	+
54,54				—	+	+	+	+	+	—	—	—	—	+	+
58,17				—	+	+	+	+	+				—	+	+
61,812				—	—	—	+	+	+				—	+	+
63,63				—	—	—	+	+	+				—	+	+
67,266							+	+	+				—	+	+
70,90							+	+	+				—	+	+
72,72							+	+	+				—	—	—

Monobromobenzène.

Concentrat. % de la substance	Eberth			Coli			Staphylo.			Prot. X19			Protéus vulg.		
	24	48	72	24	48	72	24	48	72	24	48	72	24	48	72
1,33	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
13,3	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
19,95	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
26,6	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
29,26	—	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
31,92	—	—	—	+	+	+	+	+	+	—	—	—	+	+	+
33,25	—	—	—	—	+	+	+	+	+	—	—	—	+	+	+
35,91				—	+	+	+	+	+				—	+	+
38,57				—	+	+	+	+	+				—	—	+
39,9				—	+	+	+	+	+				—	—	—
42,56				—	+	+	+	+	+				—	—	—
45,22				—	—	—	+	+	+						
53,20				—	—	—	+	+	+						

Monoiodobenzène.

Concentrat. % de la substance	Eberth			Coli			Staphylo.			Prot. X19			Protéus vulg.		
	24	48	72	24	48	72	24	48	72	24	48	72	24	48	72
0,765	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4,59	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
7,65	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
15,3	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
18,36	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
21,43	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
22,95				+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
26,01				+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
29,07				+	+	+	+	+	+	—	—	+	+	+	+
30,6				+	+	+	+	+	+	—	—	—	+	+	+
33,66				+	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—
36,72				+	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—
38,25				—	+	+	+	+	+				—	—	—
45,90				—	+	+	+	+	+						
48,96				—	+	+	+	+	+						
53,55				—	—	+	+	+	+						
56,61				—	—	—	+	+	+						
59,67				—	—	—	+	+	+						
61,2				—	—	—	+	+	+						

Métadichlorobenzène.

Concentrat. % de la substance	Eberth			Coli			Staphylo.			Prot. X19			Protéus vulg.		
	24	48	72	24	48	72	24	48	72	24	48	72	24	48	72
3,125	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
6,25	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
9,375	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
12,50	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—	+
15,625	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—
21,875	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+			
28,125				+	+	+	+	+	+	+	+	+			
31,25				+	+	+	+	+	+	—	+	+			
37,50				+	+	+	+	+	+	—	—	—			
43,75				+	+	+	+	+	+						
46,875				—	—	+	+	+	+						
53,125				—	—	—	+	+	+						
59,375							+	+	+						
62,50							+	+	+						
78,125							+	+	+						
93,75							+	+	+						
109,375							+	+	+						
115,625							+	+	+						
121,875							—	—	+						
125							—	—	—						

Paradichlorobenzène.

Concentrat. % de la substance	Eberth			Coli			Staphylo.			Prot. X19			Protéus vulg.		
	24	48	72	24	48	72	24	48	72	24	48	72	24	48	72
1,562	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4,586	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
7,81	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	+	+
10,93	—	—	—	+	+	+	+	+	+	—	—	+	—	—	—
14,05	—	—	—	—	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—
15,62				—	—	—	+	+	+	—	—	—	—	—	—
18,74							—	+	+						
21,86							—	—	+						
23,43							—	—	+						
26,55							—	—	+						
29,67							—	—	—						
31,240							—	—	—						

Paradibromobenzène.

Concentrat. % de la substance	Eberth			Coli			Staphylo.			Prot. X19			Protéus vulg.		
	24	48	72	24	48	72	24	48	72	24	48	72	24	48	72
1,428	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4,284	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
7,14	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
14,28	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
21,42	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—	+	+	+	+
28,56	—	—	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—	+	+	+
31,41	—	—	—	+	+	+	+	+	+				—	—	+
34,27				+	+	+	+	+	+				—	—	—
35,70				—	—	+	+	+	+						
42,84				—	—	—	+	+	+						
45,69							+	+	+						
48,55							—	—	+						
49,98							—	—	—						

Paradiiodobenzène.

Concentrat. % de la substance	Eberth			Coli			Staphylo.			Prot. X19			Protéus vulg.		
	24	48	72	24	48	72	24	48	72	24	48	72	24	48	72
0,571	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2,855	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
5,71	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
8,565	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
11,42	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
14,275	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
17,13	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
18,272	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	+	+	+	+	+
19,414	—	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—	+	+	+	+
19,985	—	—	—	+	+	+	+	+	+	—	—	—	+	+	+
21,127				+	+	+	+	+	+				+	+	+
22,269				—	—	+	+	+	+				+	+	+
22,84				—	—	—	+	+	+				+	+	+
23,982							+	+	+				+	+	+
25,124							+	+	+				+	+	+
25,695							+	+	+				—	+	+
28,55							+	+	+				—	—	—
34,26							+	+	+						
39,97							+	+	+						
45,68							+	+	+						
51,39							+	+	+						
57,10							+	+	+						
62,81							+	+	+						
68,52							+	+	+						
85,65							+	+	+						

CHAPITRE V

Résultats d'ensemble

Pour plus de clarté, nous avons rassemblé les résultats dans les 3 tableaux suivants :

TABLEAU I

Pouvoir antiseptique par vapeurs.

Produit utilisé	Temps nécessaire aux produits pour tuer les microbes				
	Eberth	Coli	Prot. X19	Prot. vulg.	Staphyloc.
Benzène pur	1½	>24	>24	24	>24
Monochlorobenzène	1	7	1	1	24
Monobromobenzène	7	>24	24	2	>24
Monoiodobenzène	1½	48	>24	7	>24
P—dichlorobenzène	1½	>24	7	7	>24
O—dichlorobenzène	1	>24	7	4½	>24
M—dichlorobenzène	1	>24	7	4½	>24
P—dibromobenzène	1	>24	4½	7	>24
P—diiodobenzène	1	>24	7	7	>24

TABLEAU II

Pouvoir antiseptique par contact à l'état liquide.

Produit utilisé	Temps nécessaire aux produits pour tuer les microbes				
	Eberth	Coli	Prot. X19	Prot. vulg.	Staphyloc.
Benzine	1	>24	>24	24	>24
Monochlorobenzène	30'	>24	2	2	48
Monobromobenzène	30'	>24	1	2	4½
Monoiodobenzène	30'	>24	15'	7	4½
P—dichlorobenzène	15'	7	1½	1	7
O—dichlorobenzène	10'	>24	2	4½	4½
M—dichlorobenzène	15'	24	4½	1	4½
P—dibromobenzène	15'	7	1½	4½	24
P—diiodobenzène	10'	24	1	1	4½

TABLEAU III

Pouvoir infertilisant.

Produit utilisé	Doses nécessaires pour 1.000 cc. pour empêcher le développement microbien				
	Eberth	Coli	Prot. X19	Prot. vulg.	Staphyloc.
Benzine	>43,75	>43,75	>43,75	>43,75	>43,75
Monochlorobenzène	39,99	61,81	52,72	72,72	>72,72
Monobromobenzène	31,92	45,22	31,92	39,9	>53,20
Monoiodobenzène	18,36	56,61	30,6	33,66	>61,20
P—dichlorobenzène	7,81	15,62	14,05	10,93	29,67
O—dichlorobenzène	6,66	9,99	9,99	13,32	79,92
M—dichlorobenzène	21,875	53,125	37,50	15,625	125
P—dibromobenzène	31,41	42,84	28,56	34,27	49,98
P—diiodobenzène	19,985	22,84	19,414	28,55	>85,15

CONCLUSIONS

Les résultats obtenus nous permettent de tirer les conclusions suivantes :

1° Le benzène pur ne présente qu'une action antiseptique insignifiante, soit sous forme de vapeurs, soit par contact. Il en est de même pour son action infertili-sante.

2° L'introduction d'un halogène chlore dans le noyau benzénique (monochlorobenzène) augmente en général d'une façon sensible, le pouvoir antiseptique et infertilisant du corps, vis-à-vis des espèces étudiées.

Au point de vûe de l'infertilisation, la différence est moins sensible.

3° L'introduction de deux atomes de chlore rend les pouvoirs antiseptique et infertilisant infiniment plus élevés, comparés à l'introduction d'un seul atome de chlore que ceux d'un atome de chlore comparés au benzène.

4° Les trois isomères du dichlorobenzène manifestent des pouvoirs assez variables suivant les especes envisagées, mais le métadichlorobenzène a une action infertilisante, nettement plus faible que les deux autres.

5° Le monobromobenzène se montre en-général plus actif, aux trois points de vue envisagés, que le monochlorobenzène.

6° Le paradibromobenzène apparaît en général moins actif que les trois dichlorobenzènes.

7° Les monoïodo et diiodobenzène se comportent d'une façon tout à fait comparable aux monobromo et dibromobenzènes.

8° Nos recherches mettent en évidence, d'une façon particulièrement nette, le fait de la spécificité des antiseptiques, vis-à-vis des espèces microbiennes.

Vu :

Le Doyen,
J. LÉPINE

Le Président de la Thèse,
A. ROCHAIX

Vu et permis d'imprimer :

LYON, le 12 mai 1934

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
A. LIRONDELLE.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) MOREL et ROCHAIX. *Compte-rendu Soc. de Biol.*, 1929, T. C. I., p. 1252.
- (2) Une grande partie de cet historique a été tirée des thèses de GUILLOT, Lyon 1930, et MATHAIS, Lyon, 1931.
- (3) Thèse de PERROT, Lyon, 1933.
- (4) CHAMBERLAND. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1887.
- (5) CADÉAC et MEUNIER. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1889.
- (6) Thèse de PERROT, Lyon, 1933.
- (7) *Revue d'Hygiène et de police sanitaire*, 1912, t. XXXIV, p. 266.
- (8) Chimie organique de MOREL et CAZENEUVE.
- (9) Chimie organique de RICHTER.
- (10) *Berichte* 17, p. 1633.
- (11) *Berichte* 17, p. 2652.
- (12) *Berichte* 17, p. 1634.

Table des Matières

	Pages
AVANT-PROPOS	9
INTRODUCTION	11
CHAPITRE I : <i>Historique</i>	13
CHAPITRE II : <i>Le benzène et ses dérivés halogénés..</i>	17
I. Le benzène	17
II. Le benzène et ses dérivés halogénés..	19
III. Nécessité d'avoir des corps strictement purs	23
CHAPITRE III : <i>Pouvoir antiseptique</i>	25
I. Action des vapeurs	25
II. Action de contact	30

	Pages
CHAPITRE IV : <i>Pouvoir infertilisant</i>	35
CHAPITRE V : <i>Résultats d'ensemble</i>	44
CONCLUSIONS	47
BIBLIOGRAPHIE	49

